



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le

21 JUIN 2001

Pour le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE

SIEGE

26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (1) 53 04 53 04
Télécopie : 33 (1) 42 93 59 30
www.inpi.fr

THIS PAGE BLANK (USPTO)



INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

1er dépôt

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI



N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Remplir impérativement la 2ème page.

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W /190600

REMISE DES PIÈCES DATE 30 MARS 2001		Réervé à l'INPI
LIEU 75 INPI PARIS		
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI 0104370		
DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 30 MARS 2001		
Vos références pour ce dossier (facultatif) 11812FR		
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie		
2 NATURE DE LA DEMANDE <input type="checkbox"/> Cochez l'une des 4 cases suivantes		
Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/>		
Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/>		
Demande divisionnaire <input type="checkbox"/>		
<i>Demande de brevet initiale</i> N° _____ Date _____ / _____ / _____		
<i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> N° _____ Date _____ / _____ / _____		
Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> N° _____ Date _____ / _____ / _____		
3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)		
COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ANTI-ALLERGIQUE COMPRENNANT AU MOINS UN ALLERGENE ET AU MOINS UN COMPOSE ANTIHISTAMINIQUE		
4 DECLARATION DE PRIORITÉ		
OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE		
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE		
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		
Pays ou organisation Date _____ / _____ / _____ N° _____		
Pays ou organisation Date _____ / _____ / _____ N° _____		
Pays ou organisation Date _____ / _____ / _____ N° _____		
<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»		
5 DEMANDEUR <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»		
Nom ou dénomination sociale ANTIALIS		
Prénoms		
Forme juridique S.A.R.L.		
N° SIREN _____		
Code APE-NAF _____		
Adresse	Rue	106 chemin des Fontanelles
	Code postal et ville	31500 TOULOUSE
Pays France		
Nationalité Française		
N° de téléphone (facultatif)		
N° de télécopie (facultatif)		
Adresse électronique (facultatif)		

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

REMISE DES PIÈCES		Réservé à l'INPI
DATE	30 MARS 2001	
LIEU	75 INPI PARIS	
N° D'ENREGISTREMENT	0104370	
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		

DB 540 W /190600

Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i>		11812FR
6 MANDATAIRE		
Nom		BREESE
Prénom		Pierre
Cabinet ou Société		BREESE-MAJEROWICZ
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	3 avenue de l'Opéra
	Code postal et ville	75001 Paris
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01 47 03 67 77
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01 47 03 67 78
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		office@breese.fr
7 INVENTEUR (S)		
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée
8 RAPPORT DE RECHERCHE		
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques
		<input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (<i>joindre un avis de non-imposition</i>) <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt (<i>joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence</i>):
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI 
BREESE Pierre 921038 		

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
 75800 Paris Cedex 08
 Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1.. / 1..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /260899

Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i>	11812FR																																																							
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL																																																								
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)																																																								
COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ANTI-ALLERGIQUE COMPRENANT AU MOINS UN ALLERGENE ET AU MOINS UN COMPOSE ANTIHISTAMINIQUE																																																								
LE(S) DEMANDEUR(S) :																																																								
ANTIALIS S.A.R.L. 106 chemin des Fontanelles 31500 TOULOUSE France																																																								
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» Si il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).																																																								
<table border="1"> <tr> <td>Nom</td> <td colspan="2">LORIA</td> </tr> <tr> <td>Prénoms</td> <td colspan="2">Emile</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> <td>31 rue du Docteur Arlaud</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> <td>31500 TOULOUSE</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance <i>(facultatif)</i></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Nom TERRASSE</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Prénoms Gaëtan</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> <td>149 rue Anatole France</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> <td>71230 SAINT-VALLIER</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance <i>(facultatif)</i></td> </tr> <tr> <td colspan="3">Nom TREHIN</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Prénoms Yves</td> </tr> <tr> <td>Adresse</td> <td>Rue</td> <td>106 chemin des Fontanelles</td> </tr> <tr> <td></td> <td>Code postal et ville</td> <td>31500 TOULOUSE</td> </tr> <tr> <td colspan="3">Société d'appartenance <i>(facultatif)</i></td> </tr> <tr> <td colspan="3"> DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) </td> </tr> <tr> <td colspan="3">Le 3 avril 2001</td> </tr> <tr> <td colspan="3">BREESE Pierre 921038</td> </tr> </table>			Nom	LORIA		Prénoms	Emile		Adresse	Rue	31 rue du Docteur Arlaud		Code postal et ville	31500 TOULOUSE	Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			Nom TERRASSE			Prénoms Gaëtan			Adresse	Rue	149 rue Anatole France		Code postal et ville	71230 SAINT-VALLIER	Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			Nom TREHIN			Prénoms Yves			Adresse	Rue	106 chemin des Fontanelles		Code postal et ville	31500 TOULOUSE	Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>			DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)			Le 3 avril 2001			BREESE Pierre 921038		
Nom	LORIA																																																							
Prénoms	Emile																																																							
Adresse	Rue	31 rue du Docteur Arlaud																																																						
	Code postal et ville	31500 TOULOUSE																																																						
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>																																																								
Nom TERRASSE																																																								
Prénoms Gaëtan																																																								
Adresse	Rue	149 rue Anatole France																																																						
	Code postal et ville	71230 SAINT-VALLIER																																																						
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>																																																								
Nom TREHIN																																																								
Prénoms Yves																																																								
Adresse	Rue	106 chemin des Fontanelles																																																						
	Code postal et ville	31500 TOULOUSE																																																						
Société d'appartenance <i>(facultatif)</i>																																																								
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)																																																								
Le 3 avril 2001																																																								
BREESE Pierre 921038																																																								

THIS PAGE BLANK (USPTO)

5

COMPOSITION PHARMACEUTIQUE ANTI-

ALLERGIQUE COMPRENANT AU MOINS UN ALLERGENE ET AU MOINS UN COMPOSE ANTIHISTAMINIQUE.

10

La présente invention concerne de nouvelles compositions pharmaceutiques pour la prévention et le traitement de l'allergie. Les allergies constituent un fléau dont souffre 25% de la population mondiale. Ce nombre est en augmentation en liaison avec une évolution de la toxicité de l'environnement (poussière, aliments, véhicule automobile). En outre, le risque pour un individu de souffrir d'allergie augmente en cas d'antécédents allergiques chez les parents.

20

Le mécanisme biologique de l'allergie peut être décrit comme une réaction anormalement amplifiée suite à l'entrée de l'allergène dans l'organisme. Les événements ci-après sont responsables de la réaction:

25

- identification de l'allergène par l'organisme,
- sécrétion de cytokines en réponse à la pénétration des allergènes,
- transformation des cellules Th1 en cellules Th2, avec apparition de clones spécifiques à l'antigène,

30

- les cellules Th2 synthétisent des Interleukines 4 et 13, responsables de l'aggravation des symptômes allergiques par la recrudescence de la synthèse des IgE ,

35

- la phase terminale de la réaction est la libération d'histamine et sérotonine avec un effet recruteur sur les clones Th2,

5 - réaction d'auto-entretien toxique et inflammatoire, même en dehors d'une stimulation antigénique.

10 Les cellules présentatrices d'antigène (CPA: macrophages cellules dendritiques, lymphocytes B) participent à la réaction d'hypersensibilité par une coopération cellulaire fondamentale pour entraîner la réaction immune. L'allergie appartient à la classe des 15 réactions de défense contre le non soi. Les principaux allergènes sont les acariens(80%) et les pollens (20%).

20 Les réactions d'auto-stimulation de clones CPA spécifiques ont un effet sur le niveau général de libération d'histamine et sérotonine avec pour conséquence d'aggraver la symptomatologie générale clinique.

25 Le niveau de recrutement de nouvelles cellules sécrétant des IgE est ainsi accru facilitant alors l'explosion des signes cliniques lors de la pénétration d'un nouvel allergène dans l'organisme. Ceci peut être observé chez l'atopique où les réactions allergiques sont violentes du fait d'un niveau élevé de 30 clone Th 2 favorisant la synthèse d' IgE.

35 La réaction générale observée du fait de la pénétration du nouvel allergène n'est pas due à la toxicité de celui-ci, mais tout simplement au fait qu'il existe un niveau de déclenchement des phénomènes allergiques très bas favorisé par les autres sensibilisations.

5

L'allergie est une réaction due à une hypersynthèse des immunoglobulines IgE. La réaction inflammatoire affecte principalement la sphère respiratoire et ORL, avec une focalisation pathologique au niveau du nez, des poumons et de la peau. Les pathologies associées à l'allergie sont invalidantes et souffrent du manque d'efficacité du traitement classique. Il n'y a pas de stratégie préventive et les moyens curatifs sont insuffisants ou mal utilisés.

15

Le traitement usuel de la maladie allergique consiste, dans un premier temps, en la reconnaissance de l'allergène responsable: acariens, pollen, moisissures, aliments. Dans un deuxième temps, on édicte des mesures d'éviction. Dans un troisième temps, un traitement est proposé dont le focus s'effectue sur l'organe cible qui apparaît symptomatique: traitement ORL sur une rhinite, traitement antiasthmatique si la sphère atteinte est la sphère respiratoire, traitement dermatologique si l'atteinte est cutanée.

En cas d'échec des mesures précédentes, on peut proposer des mesures thérapeutiques isolées ou complémentaires par le choix d'une immunothérapie spécifique (pollen spécifique, acarien spécifique, moisissures spécifiques). La complexité du traitement mis en route empêche une adhésion à ce dernier. La succession de thérapeutiques est un facteur d'échec patent des traitements.

35

5

La présente invention a précisément pour but d'offrir de nouveaux moyens de traitement des allergies à la fois préventif et curatif.

10

Ce but est atteint en traitant les deux versants principaux de la réaction immunitaire:

- d'une part, l'amont de la réaction immunitaire, qui après présentation de l'antigène aux CPA aboutit à une synthèse accrue des IgE responsables de l'auto recrutement des cellules de l'immunité et

15

- d'autre part, l'aval de la réaction immunitaire, qui aboutit à la libération des médiateurs préformés essentiellement l'histamine et responsables de la symptomatologie clinique finale.

20

L'utilisation éventuellement conjointe d'un inhibiteur de la synthèse d'histamine permet de réduire la concentration de celle-ci et améliore ainsi l'efficacité thérapeutique de la composition pharmaceutique selon l'invention.

25

En conséquence, l'invention a plus particulièrement pour objet une composition pharmaceutique anti-allergique comprenant (i) au moins un allergène et (ii) au moins un composé antihistamique, et éventuellement (iii) un inhibiteur de synthèse d'histamine, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable.

30

Avantageusement, ledit allergène est choisi parmi les antigènes ou mélange d'antigènes majeurs d'acariens capables d'induire une réaction immunitaire. En effet, les travaux réalisés dans le cadre de l'invention ont consisté à utiliser des antigènes ubiquitaires

35

5 d'acariens. Ces antigènes sont présents en quantité importante dans l'environnement et sont à l'origine du développement des réactions allergiques dans le monde. Deux acariens, *D. Ptéronyssinus* (DP) et *D. Farinae* (DF) sont les plus représentés dans l'environnement mondial.

10 L'invention envisage tout particulièrement comme allergène, une cystine protéase porteuse de l'antigénicité qui est identique à 90 % pour ces deux acariens. Les séquences épigénique et en acides aminés de la cystine protéase de *D. Ptéronyssinus* (DP) sont
15 représentées dans la liste de séquences en annexe respectivement sous les numéros SEQ ID NO : 1 et SEQ ID NO : 2.

20 Les allergènes mis en œuvre dans les compositions de l'invention peuvent être, soit des extraits obtenus à partir de matériel biologique brut, soit des protéines totalement ou partiellement purifiées, éventuellement produites par génie génétique, ou par synthèse peptidique.

25 Ainsi, l'invention concerne encore comme allergène, des épitopes peptidiques de la cystine protéase. Il a en effet été mis en évidence trois parties épitopiques constituant des déclencheurs de la réaction
30 immunitaire. Il s'agit des trois peptides de séquences suivantes:

RMQGGCGSCN	(SEQ ID NO : 3)
QPNYHAVNIV.	(SEQ ID NO : 4)
WTVRNSWDT	(SEQ ID NO : 5)

35 et leurs possibles analogues.

5

Les séquences des épitopes protéiques cités plus haut peuvent contenir des amorces ainsi que des séquences supplémentaires en acides aminés ou des substitutions facilitant leur accrochage au Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH).

10

L'invention envisage donc tout spécialement des compositions pharmaceutiques comprenant comme allergène l'un au moins de ces trois peptides.

15

Ces épitopes peptidiques sont strictement identiques chez DF, DP, ainsi que chez d'autres acariens, car porteurs de la fonction enzymatique de la cystine protéase. Leur lipophilie, ainsi que le fait qu'elles supportent la fonction enzymatique, expliquent que ces parties épitopiques sont constantes d'une espèce d'acariens à une autre et qu'elles sont le siège d'une réaction immune générale.

25

L'utilisation de ces parties, soit sous forme de protéines cyclisées, soit sous forme épigénique, voire sous la forme de leur ARN, doit induire une tolérance à l'antigène naturel et diminuer le niveau général de la réaction immune amont.

30

La cyclisation des épitopes et/ou l'inclusion des motifs épigéniques dans une séquence plus importante permet une amélioration de la présentation des antigènes aux lymphocytes T. Cette amélioration de la présentation permettra une présentation des antigènes et des épitopes au CMH et par ce biais va déclencher la réaction immune de tolérance. En effet, les antigènes doivent au préalable être remaniés par les CPA. La forme épitopique simple ne permet pas un remaniement par les CPA car,

35

5 d'une manière générale, seule une protéine plus longue que 10 acides aminées peut être découpée et présentée par les CPA aux lymphocytes T.

10 Ces peptides peuvent être associés à tout vecteur pharmaceutiquement acceptable par exemple de nature phospholipidique.

15 Lorsqu'il s'agit des épigènes, ces derniers peuvent être amorcés par la séquence de nucléotides suivante : 5' GCGGCGGC 3' (SEQ ID NO : 6).

20 La réaction contrôlée du switch TH2/TH1 induite par cette protéine ou son épigène peut également se faire par d'autres méthodes en particulier avec les amorces de nucléotides selon la séquence suivante 5' TGAGCGGCCGGC 3' (SEQ ID NO : 7), ainsi que toute autre méthode permettant le contrôle amont du switch TH2/TH1.

25 Il est ainsi possible d'intégrer les épigènes correspondant aux épitopes de DP/DF avec une séquence d'amorces de nucléotides de séquence (SEQ ID NO : 7) en alternant ladite séquence (SEQ ID NO : 7) et un épitope de façon à intégrer les trois épitopes majeurs de DP/DF pris ensemble ou séparément.

30 L'intégration des épitopes pris ensemble conduit à avoir un ensemble constitué d'une séquence d'amorces de nucléotides (SEQ ID NO : 7) un premier épitope majeur, une séquence d'amorces de nucléotides (SEQ ID NO : 7), un deuxième épitope majeur, une séquence d'amorces de nucléotides (SEQ ID NO : 7), un troisième épitope majeur.

5 L'intégration des épitopes pris séparément conduit à mixer trois ensembles constitués chacun d'une séquence d'amorces de nucléotides (SEQ ID NO : 7) et d'un épitope majeur. Cette intégration des épitopes avec une séquence d'amorces de nucléotides selon la séquence 10 suivante (SEQ ID NO : 7) doit améliorer l'efficacité de présentation des épigènes DP/DF aux lymphocytes T. Par cette présentation améliorée, les épigènes de DP/DF vont stimuler le switch TH1 et donc abaisser le niveau de réaction allergique.

15 L'utilisation de ces épitopes, ou d'une solution permettant le switch TH1/TH2 telle les amorces de nucléotides selon la séquence (SEQ ID NO : 7) d'une part, et leur association avec un composé anti-histaminique et éventuellement un inhibiteur de la 20 synthèse d'histamine, d'autre part, constituent une solution efficace et innovante de prévention et traitement de l'allergie.

25 En conséquence, les compositions de l'invention comprennent une quantité efficace d'au moins un allergène comme défini précédemment sans présager du rôle de cet allergène dans la symptomatologie du patient.

30 Cette approche permet d'aborder d'une manière globale la maladie allergique sans se préoccuper de la spécificité de l'allergène. En effet, la composition selon l'invention permet de traiter un niveau de réactivité immune et non de proposer une immunothérapie spécifique.

35

La mise en œuvre de l'allergène, sous les différentes formes décrites ci-dessus, dans les

5 compositions selon l'invention, permet d'induire une tolérance à l'antigène naturel et diminue le niveau général de la réaction immune amont. Cependant, comme indiqué précédemment, l'allergène ne peut à lui seul guérir l'allergie car subsiste la réaction terminale
10 toxique et inflammatoire qui s'auto-entretient en l'absence de stimulation antigénique. Cette réaction doit également être traitée en bloquant la phase terminale de l'allergie. Le blocage des récepteurs à l'histamine est la voie effectrice principale. Ce blocage doit
15 s'effectuer sur un temps suffisamment long pour qu'un retour (feed-back) négatif sur la synthèse de ces récepteurs s'effectue également. Les antihistaminiques sont les molécules anti-récepteurs de choix pour bloquer cette réaction terminale. Ainsi, les compositions de
20 l'invention comprennent, outre l'allergène, un composé anti-histaminique et éventuellement un inhibiteur de la synthèse de l'histamine. A titre de composés anti-histaminiques, on peut citer: la bromphéniramine, la cétirizine, la fexofénadine, la cyproheptadine, la
25 dexchlorphéniramine, la hydroxizine, le kétotifène, la loratadine, la méquitazine, l'oxotomide, la mizolastine, l'ébastine, l'astémizole, la carbinoxamide, l'alimémazine, la buclizine, le chlorhydrate de cyclizine, la doxylamine.

30 Comme indiqué ci-dessus, l'allergie s'accompagne également d'une synthèse accrue d'histamine qui est également une cause d'auto-entretien de la réaction inflammatoire terminale. Cette synthèse d'histamine peut éventuellement être contrôlée pour améliorer l'efficacité de la composition pharmaceutique proposée précédemment. Ce contrôle passe par l'inhibition
35 de la synthèse de l'histamine. En conséquence, les

5 compositions de l'invention comprennent une quantité efficace d'un composé antihistaminique qui peut être associé éventuellement à un inhibiteur de la synthèse de l'histamine. Ainsi les voies terminales effectrices de l'histamine bloquées permettront un contrôle efficace de
10 la cascade finale de la réaction allergique. La voie terminale de synthèse et de stimulation des récepteurs à l'histamine doit ainsi être bloquée d'une manière globale pour une efficacité améliorée de la composition.

15 Les compositions selon l'invention permettent de disposer d'une nouvelle approche allergénique constituant une vaccination préventive du développement des maladies allergiques. L'objectif étant de faire retrouver à l'organisme une homéostasie de défense silencieuse par rapport à son environnement.

20 Les compositions selon l'invention comprennent une quantité d'allergènes de l'ordre de 1 à 1500 µg et avantageusement de 10 à 150 µg . Dans le cas des peptides, chacun de ceux-ci est avantageusement présent dans des proportions de l'ordre de 1 à 1500 µg de façon à freiner la réaction immunologique aboutissant à une synthèse accrue des IgE.

30 Le composé anti-histaminique est présent dans les compositions de l'invention dans une proportion de l'ordre de 1 à 2000 mg.

35 Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous une forme pour l'application transdermique, par exemple une pommade pour l'enfant, pour l'administration orale, par exemple lyoc à

5 libération lente, ou encore des comprimés gastro-résistants ou des gommes. Il peut aussi s'agir de spray ou de collyre, ou de formes galéniques à délitement programmé en mucosal et secondairement *per os*.

10 Ainsi, les compositions de l'invention se prêtent à différents modes d'administration choisis en adaptation avec le profil pathologique du patient et son âge. Pour les enfants, la forme patch ou la forme sirop ou comprimé à sucer. Les autres formes collyre ou
15 injection peuvent également être utilisées. Chez l'adulte, toutes les formes galéniques sont envisageables.

20 L'intérêt d'une forme couplée permet également une simplicité thérapeutique, une adhésion au traitement simplifiée et donc au final une meilleure réussite des traitements.

Cette solution permet également de prévenir la maladie allergique et pas seulement des états pathologiques patents. Les enfants de parents allergiques pourraient être la cible majeure de ces traitements de prévention. Il en résulte moins de durée d'hospitalisation, moins de traitement antibiotique et une qualité de vie améliorée. En effet le switch TH2/TH1 doit intervenir le plus précocément possible pour être efficace, car chez le nourrisson c'est la voie TH2 qui est prédominante, responsable d'une hyperéactivité à l'environnement. La bascule TH2/TH1 doit être précoce pour être le plus durable possible car la stimulation antigénique par les antigènes de l'environnement (acariens, et bactéries) sont des stimulateurs de la voie TH2.

5

Ainsi, la composition pharmaceutique selon l'invention est particulièrement utile pour la préparation d'un médicament destiné au traitement de la réaction d'hypersensibilité allergique.

10

Avantageusement la composition pharmaceutique selon l'invention se présente sous une forme galénique à délitement programmé en mucosale ou sub linguale et secondairement *per os*.

15

La composition pharmaceutique selon l'invention est également utile pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention de la réaction d'hypersensibilité allergique, au traitement ou 20 a la prévention de l'asthme allergique de la rhinite allergique de l'eczéma atopique et allergique

20

Enfin, la composition pharmaceutique selon l'invention est particulièrement utile pour la 25 préparation d'un medicament destiné au traitement ou à la prévention des manifestations allergiques de l'enfant, du nourrisson et de l'adulte

25

D'autres avantages et caractéristiques de 30 l'invention apparaîtront à la lecture des observations cliniques concernant le traitement de patients allergiques selon le tableau cité plus loin.

30

Ces observations ont été effectuées sur une 35 centaine de patients, auxquels on a administré une composition selon l'invention associant au moins un allergène et un composé anti-histaminique.

5 Les patients ont un âge compris entre 7 et 60 ans. Ils présentent au moins un test positif acarien ou pollen, testé par prick test, ainsi qu'une symptomatologie de rhinite ou d'asthme depuis au moins un an.

10 Le profil pathologique des patients est classé selon la typologie suivante comprenant trois catégories descriptives: l'inflammation, la sécrétion et l'élément figuré.

15 - Seul l'examen clinique permet de classer l'inflammation. On considère qu'il y a inflammation quand l'examen des muqueuses ou des organes cibles présente une coloration rouge signant ainsi un phénomène inflammatoire.

20 - La sécrétion concerne l'observation d'un exudat purulent ou non qui atteint un organe cible (muqueuses, peau, etc.).

25 - L'élément figuré est une modification de la structure de l'organe considéré qui peut se présenter sous plusieurs formes pathologiques. On ne tient compte que de la présence de cette modification sans entrer dans le détail de cette modification.

30 Le classement de la gravité pathologique se fait sur 4 niveaux distinguant l'intensité de l'atteinte selon une classification allant de 1 à 4, sous forme de fraction 1/4, 1/2 ou de nombre entier.

Ainsi, selon ce classement, une notation de $\frac{1}{4}$ signifie une atteinte de l'organe cible compris entre 0 et inférieure à $\frac{1}{4}$. Pour une notation de $\frac{1}{2}$, ce classement signifie que l'atteinte est comprise entre $\frac{1}{4}$ et la moitié de l'organe cible; pour $\frac{3}{4}$, cette notation signifie que l'atteinte est supérieure à $\frac{1}{2}$ et inférieure à $\frac{3}{4}$; pour 1, elle signifie que l'atteinte est supérieure à $\frac{3}{4}$.

5 Une première catégorie d'organes cibles est classée selon cette typologie. Elle comprend les yeux, le nez, le pharynx, le larynx et la peau.

10 Pour le poumon, la classification se fait selon les résultats d'une exploration fonctionnelle respiratoire avec des chiffres exprimés en pourcentage par rapport à la valeur normale (selon une classification internationale tenant compte en particulier de l'âge et de la taille).

15 Les patients sont suivis avec visite au moins à 2 mois, à 8 mois, à 12 mois ,à 24 mois. L'évolution des thérapeutiques prises et le nombre d'unités prises sont analysés.

20 Le tableau I ci-dessous donne une claire indication des résultats très positifs obtenus après environ 8 mois de traitement. On constate une nette amélioration de l'état pathologique des patients avec un score clinique total de gravité passant en moyenne d'un indice 9,56 à un indice 2,47 et un écart-moyen évoluant de 1,15 à 0,53 confirmant l'efficacité du traitement sur toutes les classes d'âge et de sexe des patients. La moyenne du nombre d'organes cibles atteints passe de 3,69 à 1,73 tandis que l'écart moyen des nombres d'organes cible atteints est réduit de 0,49 à 0,41.

30

Tableau I

Référence Patient	Sexe	Date de Naissance	DATE DE CONSULTATION INITIALE	Nb de TESTS +	Consultation initiale		3ème consultation après 8 mois de traitement	
					Nb organes Cibles atteints	Score clinique total	Nb organes Cibles atteints	Score clinique total
1	M	1964	1996	3	3	7	2	2
2	F	1936	2000	4	3	6	1	2
3	F	1944	1993	8	4	10	2	2
4	F	1974	1997	8	4	9	1	3

Référence Patient	Sexe	Date de Naissance	DATE DE CONSULTATION INITIALE	Nb de TESTS +	Consultation initiale		3ème consultation après 8 mois de traitement	
					Nb organes Cibles atteints	Score clinique total	Nb organes Cibles atteints	Score clinique total
5	F	1950	1997	8	4	9	2	3
6	M	1960	1997	7	4	8	1	2
7	F	1944	1996	4	3	6	2	2
8	F	1963	1993	4	5	10	1	2
9	M	1988	1993	7	4	8	2	2
10	M	1991	1993	3	4	9	1	2
11	M	1971	2000	6	3	9	1	2
12	M	1948	2000	3	4	9	1	2
13	M	1929	2000	3	3	7	2	2
14	M	1953	1999	5	4	9	1	1
15	F	1932	1994	10	4	10	1	2
16	F	1934	1996	8	6	11	2	2
17	F	1982	1993	5	4	10	2	2
18	F	1968	1994	4	4	10	2	2
19	M	1996	1996	4	4	10	1	3
20	F	1991	1997	5	4	10	2	3
21	F	1990	1996	7	3	8	1	2
22	F	1949	2000	4	4	8	2	3
23	M	1995	2000	3	2	6	1	2
24	F	1961	1994	8	3	8	1	2
25	M	1987	1994	7	4	9	2	3
26	F	1991	1995	8	3	8	1	2
27	M	1967	1994	7	3	9	2	2
28	M	1989	1994	7	4	9	2	3
29	M	1947	1999	5	4	9	2	2
30	F	1920	1999	2	3	8	1	2
31	F	1963	1997	6	4	9	2	2
32	M	1979	1998	4	4	9	1	2
33	F	1983	2000	3	3	8	2	2
34	M	1996	1999	7	4	8	2	2
35	F	1946	1995	7	3	8	2	3
36	F	1958	1995	5	4	10	2	2
37	F	1946	1997	6	4	11	2	2
38	F	1965	1993	3	3	9	1	2
39	M	1973	2000	7	4	9	2	2
40	M	1957	1995	5	4	9	2	2
41	F	1942	1995	8	4	9	2	2
42	F	1933	1999	4	3	9	1	3
43	F	1959	1999	4	3	8	2	3
44	F	1965	1999	3	4	10	2	2
45	F	1944	1999	3	4	10	2	3

Référence Patient	Sexe	Date de Naissance	DATE DE CONSULTATION INITIALE	Nb de TESTS +	Consultation initiale		3ème consultation après 8 mois de traitement	
					Nb organes Cibles atteints	Score clinique total	Nb organes Cibles atteints	Score clinique total
46	F	1942	1996	6	4	11	1	3
47	F	1948	1997	6	4	11	2	3
48	F	1963	1999	4	4	10	2	2
49	M	1981	1999	5	4	12	2	2
50	M	1995	2000	5	4	12	2	2
51	M	1989	1999	5	4	10	2	2
52	M	1997	1998	4	4	10	2	3
53	F	1997	1998	5	4	9	1	3
54	F	1995	1997	4	4	10	2	3
55	F	1984	1993	3	3	9	1	2
56	M	1969	1996	10	4	12	2	3
57	M	1951	1996	11	4	11	2	2
58	M	1992	1997	5	4	11	2	3
59	M	1975	1994	4	3	9	1	2
60	M	1977	2000	5	4	12	2	3
61	M	1989	1993	5	4	12	2	3
62	M	1994	1998	8	4	11	2	3
63	F	1993	1998	7	4	10	2	2
64	F	1988	1993	3	3	9	2	3
65	F	1940	1999	4	4	11	2	2
72	F	1951	2000	6	4	11	2	3
73	F	1956	1999	5	4	11	2	3
74	M	1982	1994	4	3	9	2	3
75	F	1944	1998	3	4	12	2	2
76	F	1992	1997	7	3	9	2	3
77	M	1997	1993	4	3	9	1	3
78	F	1955	1997	5	4	10	2	3
79	F	1996	1999	4	3	8	2	3
80	F	1936	1993	5	4	10	1	2
81	M	1949	1998	5	3	10	2	2
82	M	1966	1993	4	3	9	2	2
83	F	1963	2000	5	4	10	1	2
84	F	1954	1993	5	4	11	2	2
85	F	1995	2000	4	3	9	2	3
86	M	1988	1994	6	3	8	2	2
87	F	1969	1997	6	4	9	2	3
88	M	1963	1993	5	4	9	2	2
89	M	1994	1998	7	4	10	1	3
90	F	1992	1997	6	3	9	3	3
91	M	1988	1999	6	4	11	2	3
92	M	1955	1993	6	4	11	2	3

Référence Patient	Sexe	Date de Naissance	DATE DE CONSULTATION INITIALE	Nb de TESTS +	Consultation initiale		3ème consultation après 8 mois de traitement	
					Nb organes Cibles atteints	Score clinique total	Nb organes Cibles atteints	Score clinique total
93	M	1944	1996	7	4	13	2	3
94	M	1986	1994	6	4	12	2	3
95	M	1954	1996	6	4	11	2	3
96	F	1989	1993	6	4	12	2	2
97	M	1965	1995	6	3	8	2	3
98	M	1986	1994	4	3	9	2	4
99	F	1956	1995	4	4	10	2	3
100	F	1944	1993	2	3	9	1	3
101	F	1995	1998	5	3	9	2	4
102	M	1960	1996	3	3	8	2	3
103	F	1928	1995	6	4	10	2	3

5

Le Tableau II ci-dessous montre la moyenne des scores cliniques ainsi que l'écart moyen des scores obtenus.

Tableau II

			VISITE INITIALE	VISITE A 8 MOIS
MOYENNE DES SCORES CLINIQUES			9,56	2,47
ECART-MOYEN DES SCORES			1,15	0,53

15

Le Tableau III ci-après illustre la moyenne du nombre d'organes cibles atteints ainsi que l'écart moyen du nombre d'organes cibles atteints.

20

Tableau III

			VISITE INITIALE	VISITE A 8 MOIS
MOYENNE DU NB D'ORGANES CIBLE ATTEINTS			3,69	1,73
ECART-MOYEN DU NB D'O.C. ATTEINTS			0,49	0,41

25

5

REVENDICATIONS

10 1) Composition pharmaceutique anti-allergique caractérisée en ce qu'elle comprend (i) au moins un allergène et (ii) au moins un composé antihistaminique, dans un véhicule pharmaceutiquement acceptable, permettant la libération des peptides et des autres substances chimiques d'une manière autonome au niveau galénique.

15

15 2) Composition pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'allergène est choisi parmi les antigènes ou mélange d'antigènes majeurs d'acariens capables d'induire une réaction immunitaire.

20

20 3) Composition pharmaceutique selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce que l'allergène est un antigène majeur de *D. Ptéronyssinus* et/ou *D. Farinae*.

25

25 4) Composition pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'allergène est une cystine protéase.

30

30 5) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'allergène est au moins un épitope peptidique d'une cystine protéase.

35

35 6) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'allergène est au moins un épitope peptidique

5 d'une cystine protéase dont la séquence en acides aminés est choisie parmi SEQ ID NO : 1 et SEQ ID NO : 2 dans la liste de séquences en annexe.

10 7) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que l'allergène est un peptide ou un mélange de peptides choisi dans le groupe comprenant les peptides de séquences SEQ ID NO : 3, SEQ ID NO : 4, SEQ ID NO : 5 dans la liste de séquences en annexe.

15

10 8) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le composé anti-histaminique est choisi dans le groupe comprenant: la bromphéniramine, la cétirizine, la féxofénadine, la cyproheptadine, la dexchlorphéniramine, la hydroxizine, le kétotifène, la loratadine, la méquitazine, l'oxotomide, la mizolastine, l'ébastine, l'astémizole, la carbinoxamide, l'alimémazine, la buclizine, le chlorhydrate de cyclizine, la doxylamine.

25

9) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité d'allergène de l'ordre de 1 à 1500 µg.

30

10) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité de composé anti-histaminique de 1 à 2000 mg.

35

11) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée

5 en ce qu'elle comprend un inhibiteur de la synthèse
d'histamine.

10 12) Composition pharmaceutique selon la
revendication 11, caractérisée en ce qu'elle comprend une
quantité d'inhibiteur de la synthèse d'histamine comprise
entre 1 et 2000 mg.

15 13) Composition pharmaceutique selon l'une
quelconque des revendications précédentes, caractérisée
en ce qu'elle comprend une séquence d'amorces de
nucléotides SEQ ID No. : 6 dans la liste de séquences en
annexe incluant une séquence épigénique de la protéine
majeure de l'acarien, en lieu et place de la composition
comprenant la protéine majeure de l'acarien

20 14) Composition pharmaceutique selon l'une
quelconque des revendications précédentes, caractérisée
en ce qu'elle comprend une séquence d'amorces de
nucléotides selon la séquence SEQ ID No. : 6 dans la
25 liste de séquences en annexe incluant une séquence
épigénique d'au moins un épitope de l'allergène majeur de
l'acarien en lieu et place de la composition comprenant
la protéine majeure de l'acarien.

30 15) Composition pharmaceutique selon la
revendication 14, caractérisée en ce qu'elle comprend des
séquences d'amorces de nucléotides selon la séquence SEQ
ID No. : 6 dans la liste de séquences en annexe incluant
de manière alternée au moins deux séquences épigéniques
35 d'au moins un épitope de l'allergène majeur de l'acarien
en lieu et place de la composition comprenant la protéine
majeure de l'acarien.

5

10 16) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 12, caractérisée en ce qu'elle comprend une séquence d'amorces de nucléotides SEQ ID No. : 7 dans la liste de séquences en annexe incluant une séquence épigénique de la protéine majeure de l'acarien, en lieu et place de la composition comprenant la protéine majeure de l'acarien

15 17) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications 1 à 12 ou 16, caractérisée en ce qu'elle comprend une séquence d'amorces de nucléotides selon la séquence SEQ ID No. : 7 dans la liste de séquences en annexe incluant une séquence épigénique d'au moins un épitope de l'allergène majeur de l'acarien en lieu et place de la composition comprenant la protéine majeure de l'acarien.

20 25 30 18) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendication 17 caractérisée en ce qu'elle comprend des séquences d'amorces de nucléotides selon la séquence SEQ ID No. : 7 dans la liste de séquences en annexe incluant de manière alternée au moins deux séquences épigéniques d'au moins un épitope de l'allergène majeur de l'acarien en lieu et place de la composition comprenant la protéine majeure de l'acarien.

35 19) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle comprend une séquence d' ARN permettant le codage de la protéine majeure de l'acarien en lieu et place de la composition comprenant la protéine majeure de l'acarien.

5

10 20) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle permet le switch TH2/TH1 et la réduction de la réaction allergique à la fois sur la phase amont (synthèse d'Ig E) et sur la phase aval (synthèse et libération d'histamine).

15 21) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est libérée sous forme de patch transcutané pour permettre un meilleur accès des allergènes utilisés et/ou leurs épitopes aux cellules présentatrices d'antigène.

20 22) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle contient une quantité d'allergènes de 10 à 100 µg et une composition antihistaminique contenant une quantité de 5 à 200 mg de produit antihistaminique.

25

23) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est libérée sous forme mucosale, collyre, spray nasal ou bronchique.

30

35 24) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce qu'elle est libérée sous forme galénique à délitement programmé en mucosale ou sub-linguale et secondairement per os.

5 25) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention de la réaction d'hypersensibilité allergique.

10 26) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention de l'asthme allergique, de la rhinite allergique de l'eczéma atopique et allergique

15 27) Composition pharmaceutique selon l'une quelconque des revendications précédentes, pour la préparation d'un médicament destiné au traitement ou à la prévention des manifestations allergiques de l'enfant, du
20 nourrisson et de l'adulte

SEQUENCE LISTING

<110> ANTIALIS

<120> Composition pharmaceutique anti-allergique comprenant au moins un allergene et au moins un compose antihistaminique.

<130> B112812-antialis

<140> FR2001-xxxxx

<141> 2001-03-30

<160> 7

<170> PatentIn version 3.0

<210> 1

<211> 666

<212> DNA

<213> Dermatophagoides pteronyssinus

<400> 1

actaacgcct gcagtatcaa tggaaatgct ccagctgaaa tcgatttgcg acaaatgcga 60

actgtcactc ccattcgat gcaaggaggc tgtggttcat gttggcctt ctctgggttt 120

ggcgcaactg aatcagctta ttggctcac cgtaatcaat cattggatct tgctgaacaa 180

gaatttagtcg atttgcttc ccaacacggt tgtcatggtg ataccattcc acgtggatt 240

gaatacatcc aacataatgg tgtcgccaa gaaagctact atcgatacg tgcacgagaa 300

caatcatgcc gaccacaaa tgcacaacgt ttggtatct caaactattt ccaaatttac 360

ccaccaaatg caaacaatgc tcgtgaagct ttggctcaaa cccacagcgc tattggcgtc 420

attattggca tcaaagattt agacgcattc cggttattatg atggccgaac aatcattcaa 480

cgcgataatg gttaccaacc aaactatcac gctgtcaaca ttgttggta cagtaacgca 540

caaggtgtcg attattggat cgtacgaaac agttggata ccaattgggg tgataatgg 600

tacggttatt ttgctgccaa catcgatttg atgatgattt aagaatatcc atatgttgc 660

attctc

666

<210> 2

<211> 222

<212> PRT

<213> Dermatophagoides pteronyssinus

<220>

<221> PEPTIDE

<222> (1)..(222)

<223> Séquence peptidique cystine protéase.

<400> 2

Thr Asn Ala Cys Ser Ile Asn Gly Asn Ala Pro Ala Glu Ile Asp Leu

1 5 10 15

Arg Gln Met Arg Thr Val Thr Pro Ile Arg Met Gln Gly Gly Cys Gly

20 25 30

Ser Cys Trp Ala Phe Ser Gly Val Ala Ala Thr Glu Ser Ala Tyr Leu

35 40 45

Ala His Arg Asn Gln Ser Leu Asp Leu Ala Glu Gln Glu Leu Val Asp

50 55 60

Cys Ala Ser Gln His Gly Cys His Gly Asp Thr Ile Pro Arg Gly Ile

65 70 75 80

Glu Tyr Ile Gln His Asn Gly Val Val Gln Glu Ser Tyr Tyr Arg Tyr

85 90 95

Val Ala Arg Glu Gln Ser Cys Arg Arg Pro Asn Ala Gln Arg Phe Gly

100 105 110

Ile Ser Asn Tyr Cys Gln Ile Tyr Pro Pro Asn Ala Asn Lys Ile Arg

115 120 125

Glu Ala Leu Ala Gln Thr His Ser Ala Ile Ala Val Ile Ile Gly Ile

130 135 140

Lys Asp Leu Asp Ala Phe Arg His Tyr Asp Gly Arg Thr Ile Ile Gln

145 150 155 160

Arg Asp Asn Gly Tyr Gln Pro Asn Tyr His Ala Val Asn Ile Val Gly

165 170 175

Tyr Ser Asn Ala Gln Gly Val Asp Tyr Trp Ile Val Arg Asn Ser Trp

180 185 190

Asp Thr Asn Trp Gly Asp Asn Gly Tyr Gly Tyr Phe Ala Ala Asn Ile

195 200 205

Asp Leu Met Met Ile Glu Glu Tyr Pro Tyr Val Val Ile Leu
210 215 220

<210> 3
<211> 10
<212> PRT
<213> Dermatophagoides pteronyssinus

<220>
<221> PEPTIDE
<222> (1)..(10)
<223> Comporte epitope de cystine protease.

<400> 3

Arg Met Gln Gly Gly Cys Gly Ser Cys Asn
1 5 10

<210> 4
<211> 10
<212> PRT
<213> Dermatophagoides pteronyssinus

<220>
<221> peptide
<222> (1)..(10)
<223> Comporte epitope cystine protase.

<400> 4

Gln Pro Asn Tyr His Ala Val Asn Ile Val
1 5 10

<210> 5
<211> 9
<212> PRT
<213> Dermatophagoides pteronyssinus

<220>
<221> peptide
<222> (1)..(9)
<223> Comporte epitope cystine protease.

<400> 5

Trp Thr Val Arg Asn Ser Trp Asp Thr

1 5

<210> 6

<211> 9

<212> DNA

<213> Dermatophagoides pteronyssinus

<220>

<221> amorce

<222> (1)..(9)

<400> 6

gcggcggcg

9

<210> 7

<211> 12

<212> DNA

<213> Dermatophagoides pteronyssinus

<220>

<221> amorce

<222> (1)..(12)

<400> 7

tgagcggcgg cg

12

THIS PAGE BLANK (USPTO)